

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①⑫ **Offenlegungsschrift**
①⑪ **DE 3342632 A1**

②① Aktenzeichen: P 33 42 632.5
②② Anmeldetag: 25. 11. 83
②③ Offenlegungstag: 5. 6. 85

⑤① Int. Cl. 3:
C07 D 401/06
C 07 D 401/12
A 61 K 31/445
A 61 K 31/40

DE 3342632 A1

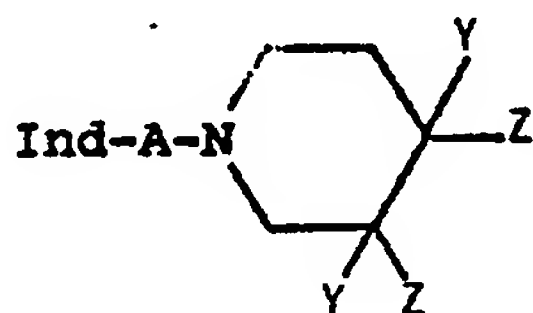
⑦① Anmelder:
Merck Patent GmbH, 6100 Darmstadt, DE

⑦② Erfinder:
Böttcher, Henning, Dr., 6100 Darmstadt, DE;
Hausberg, Hans-Heinrich, Dr., 6105 Ober-Ramstadt,
DE; Seyfried, Christoph, Dr., 6104
Seeheim-Jugenheim, DE; Minck, Klaus-Otto, Dr.,
6105 Ober-Ramstadt, DE

Erfindung

⑤④ Indolderivate

Indolderivate der allgemeinen Formel I



bedeuten,
worin die Alkylgruppen jeweils 1-4 C-Atome besitzen,
sowie deren physiologisch unbedenkliche Säureadditions-
salze zeigen Wirkungen auf das Zentralnervensystem.

worin
Ind einen durch eine Hydroxymethyl- oder COW-Gruppe
substituierten Indol-3-ylrest, der zusätzlich ein- oder zwei-
fach durch Alkyl, O-Alkyl, OH, F, Cl oder Br substituiert sein
kann,
WH, OH, OAlkyl, NH₂, NHAalkyl oder N(Alkyl)₂,
A -(CH₂)_n-, CH₂-S-CH₂CH₂-, -CH₂-SO-CH₂CH₂ oder -CH₂-
SO₂-CH₂CH₂-,
n 2, 3, 4 oder 5,
die beiden Reste Y jeweils H oder zusammen eine C-C-Bin-
dung,
der eine Rest Z Ar,
der andere Rest Z H und
Ar eine unsubstituierte oder eine ein- oder zweifach durch
O-Alkyl und/oder OH oder durch eine Methylendioxygruppe
substituierte Phenylgruppe oder eine 2- oder 3-Thienylgrup-
pe

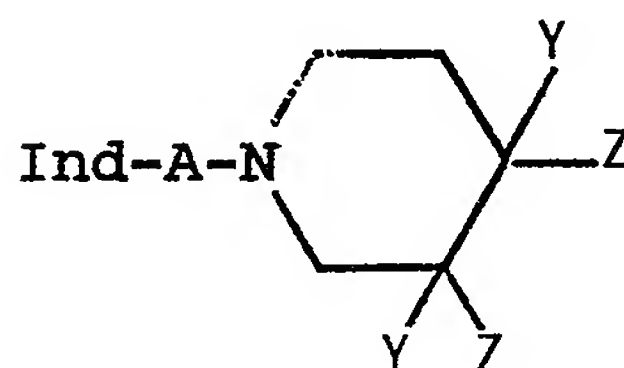
DE 3342632 A1

ORIGINAL INSPECTED

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
D a r m s t a d t

Patentansprüche

1. Indolderivate der allgemeinen Formel I



worin

- 5 Ind einen durch eine Hydroxymethyl- oder COW-Gruppe substituierten Indol-3-ylrest, der zusätzlich ein- oder zweifach durch Alkyl, O-Alkyl, OH, F, Cl oder Br substituiert sein kann,

W H, OH, OAlkyl, NH_2 , NHAlkyl oder N(Alkyl)_2 ,

A $-(\text{CH}_2)_n-$, $\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2\text{CH}_2$ oder
 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2$,

n 2, 3, 4 oder 5,

5 die beiden Reste Y jeweils H oder zusammen eine
C-C-Bindung,

der eine Rest Z Ar,

der andere Rest Z H und

10 Ar eine unsubstituierte oder eine ein- oder zwei-
fach durch O-Alkyl und/oder OH oder durch eine
Methylendioxygruppe substituierte Phenylgruppe
oder eine 2- oder 3-Thienylgruppe

bedeuten,

15 worin die Alkylgruppen jeweils 1 - 4 C-Atome
besitzen,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Säure-
additionssalze.

2.a) 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-
indol-5-carbonsäure.

20 b) 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-
indol-5-carboxamid.

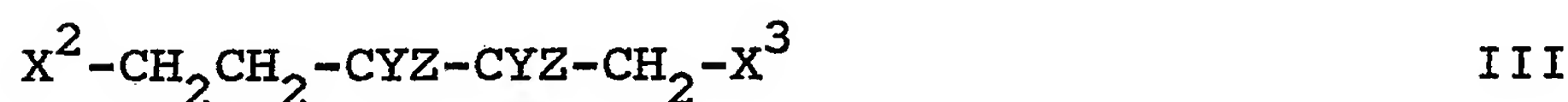
3. Verfahren zur Herstellung von Indolderivaten der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 sowie von deren physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



worin

X^1 X oder NH_2 und

X Cl, Br, J, OH oder eine reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeuten und
Ind und A die angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



worin

X^2 und X^3 gleich oder verschieden sein können und,
falls $X^1 = \text{NH}_2$ ist, jeweils X, andernfalls
zusammen NH bedeuten und
Y und Z die angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt

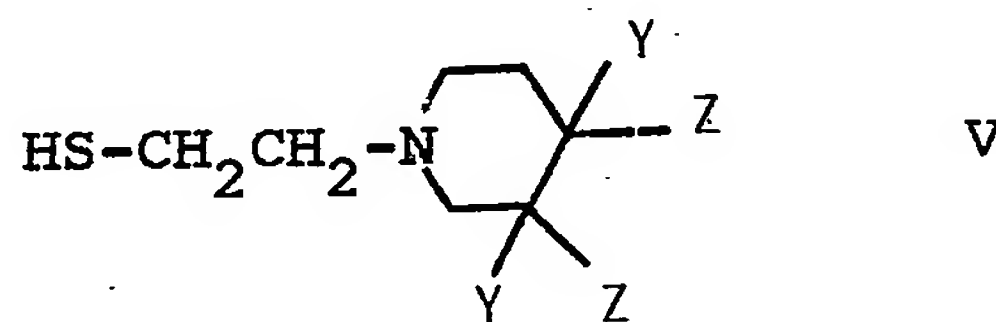
oder daß man eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung, die jedoch an Stelle eines oder mehrerer Wasserstoffatome eine oder mehrere reduzierbare Gruppe(n) und/oder eine oder mehrere zusätzliche C-C- und/oder C-N-Bindung(en) enthält, mit einem reduzierenden Mittel behandelt

oder daß man eine sonst der Formel I entsprechende
Verbindung, die jedoch an Stelle eines oder
mehrerer Wasserstoffatome eine oder mehrere solvo-
lysierbare Gruppe(n) enthält, mit einem solvolysierenden Mittel behandelt

oder daß man zur Herstellung von Thioethern der
Formel I, worin A $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ bedeutet, eine
Verbindung der allgemeinen Formel IV



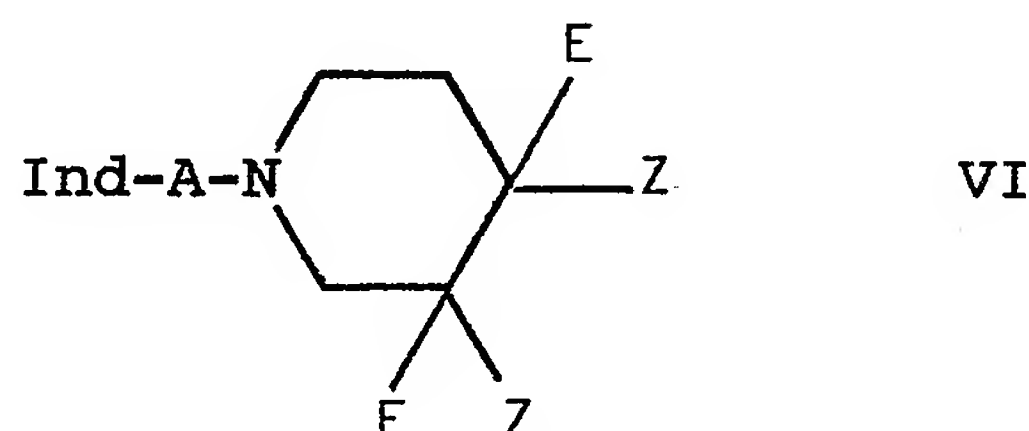
10 worin
R Alkyl mit 1- 4 C-Atomen, beide Reste R
zusammen auch $-(\text{CH}_2)_p-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$
und
p 4 oder 5
15 bedeuten und
Ind die angegebene Bedeutung hat
mit einem Thiol der allgemeinen Formel V



20 worin
Y und Z die angegebene Bedeutungen haben
oder einem seiner Salze
umsetzt

oder daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin beide Reste Y zusammen eine C-C-Bindung bedeuten, eine Verbindung der allgemeinen Formel VI

5



worin

der eine Rest E, X, CN oder NH₂

der andere Rest E H bedeutet und

Ind, A, Z und X die angegebenen Bedeutungen haben

10

mit einem HE-abspaltenden Mittel behandelt

15

und/oder daß man gegebenenfalls in einer Verbindung der Formel I eine Thioethergruppe zu einer SO-Gruppe oder SO₂-Gruppe oder eine SO-Gruppe zu einer SO₂-Gruppe oxydiert und/oder eine Alkoxygruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine COW-Gruppe durch Oxydation, Reduktion, Veresterung, Amidierung oder Solvolyse in eine andere COW-Gruppe umwandelt und/oder eine COW-Gruppe zu einer Hydroxymethylgruppe reduziert und/oder eine Hydroxymethylgruppe zu einer CHO- oder COOH-Gruppe oxydiert und/oder daß man eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze umwandelt.

20

25

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiolo-

- gisch unbedenklichen Säureadditionssalze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform bringt.
- 5
5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.
- 10 6. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Patentanspruch I zur Bekämpfung von Krankheiten.
7. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Patentanspruch 1 bei der Bekämpfung von Krankheiten.

25.11.83

3342632

.7-

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
D a r m s t a d t

22. November 1983

Indolderivate

5.1.10

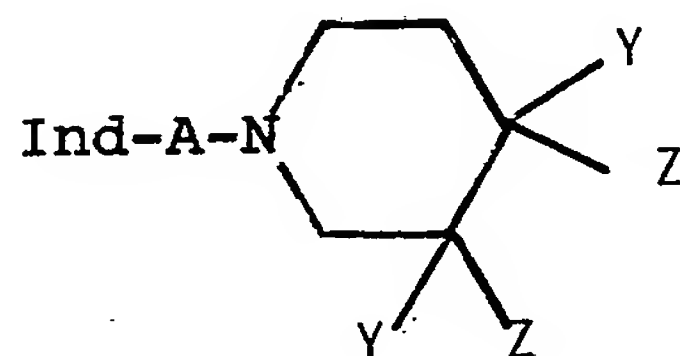
. 8 -
- 7 -

3342632

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
D a r m s t a d t

Indolderivate

Die Erfindung betrifft neue Indolderivate der allgemeinen
Formel I



I

5 worin

Ind einen durch eine Hydroxymethyl- oder COW-Gruppe
substituierten Indol-3-ylrest, der zusätzlich ein-
oder zweifach durch Alkyl, O-Alkyl, OH, F, Cl oder
Br substituiert sein kann,

W H, OH, OAlkyl, NH_2 , NHAlkyl oder N(Alkyl)_2 ,

A $-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ oder
 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

n 2, 3, 4 oder 5,

5 die beiden Reste Y jeweils H oder zusammen eine
C-C-Bindung,

der eine Rest Z Ar,

der andere Rest Z H und

10 Ar eine unsubstituierte oder eine ein- oder zwei-
fach durch O-Alkyl und/oder OH oder durch eine
Methylendioxygruppe substituierte Phenylgruppe
oder eine 2- oder 3-Thienylgruppe

bedeuten,

15 worin die Alkylgruppen jeweils 1 - 4 C-Atome
besitzen,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Säure-
additionssalze.

20 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen
aufzufinden, die zur Herstellung von Arzneimitteln ver-
wendet werden können.

25 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I
und ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditions-
salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.
So zeigen sie insbesondere Wirkungen auf das Zentralner-
vensystem, vor allem Dopamin-stimulierende (Anti-Parkin-
son) Wirkungen. Im einzelnen induzieren die Verbindungen

der Formel I contralaterales Drehverhalten in Hemipar-
kinson-Ratten (feststellbar nach der Methode von Unger-
stedt et al., Brain Res. 24 (1970), 485-493) und hemmen
die Bindung von tritiierten Dopaminagonisten und -anta-
5 gonisten an striäre Rezeptoren (feststellbar nach der
Methode von Schwarcz et al., J. Neurochemistry 34 (1980),
772-778 und Creese et al., European J. Pharmacol. 46
(1977), 377-381). Zusätzlich hemmen die Verbindungen
den Zungen-Kieferreflex bei der narkotisierten Ratte
10 (feststellbar in Anlehnung an die Methoden von Barnett
et al., European J. Pharmacol. 21 (1973), 178-182, und
von Ilhan et al., European J. Pharmacol. 33 (1975),
61-64). Weiterhin treten analgetische und blutdrucksen-
kende Wirkungen auf; so wird bei Katheter-tragenden
15 wachen, spontan hypertonen Ratten (Stamm SHR/NIH-MO/
CHB-EMD; Methode vgl. Weeks und Jones, Proc. Soc. Exptl.
Biol. Med. 104 (1960), 646-648) direkt gemessene Blut-
druck nach intragastraler Gabe der Verbindungen gesenkt.

Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbe-
20 denklichen Säureadditionssalze können daher als Arznei-
mittelwirkstoffe und auch als Zwischenprodukte zur Her-
stellung anderer Arzneimittelwirkstoffe verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind die Indolderivate der
Formel I sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säure-
25 additionssalze.

In den Resten Ind, W und Ar bedeutet Alkyl vorzugsweise
Methyl, ferner auch Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl,
Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl. O-Alkyl ist vor-
zugsweise Methoxy, ferner auch Ethoxy, n-Propoxy,
30 Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-
Butoxy.

Der Rest Ind bedeutet insbesondere einen einfach substituierten Indol-3-ylrest. Vorzugsweise ist er in der 5- oder 6-Stellung oder auch in der 4- oder 7-Stellung substituiert. Weiterhin ist eine Substitution in 1- oder 2-Stellung möglich. Bevorzugte disubstituierte Indol-3-yl-reste sind in 5,6-Stellung substituiert; Disubstitution ist auch in 1,2-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 2,7-, 4,5-, 4,6-, 4,7-, 5,7- oder 6,7-Stellung möglich. In allen diesen Fällen können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

Im einzelnen sind die bevorzugten Substituenten im Benzolring des Restes Ind Hydroxymethyl, Formyl, Carboxy, Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Methyl-, N-Ethyl-, N,N-Dimethyl- und N,N-Diethylcarbamoyl, in zweiter Linie Propoxy-, Isopropoxy-, Butoxy-, Isobutoxy-, sek.-Butoxy- und tert.-Butoxycarbonyl, N-Propyl-, N-Isopropyl-, N-Butyl-, N-Isobutyl-, N-sek.-Butyl-, N-tert.-Butyl-, N-Methyl-N-ethyl-, N,N-Dipropyl-, N-Methyl-N-propyl-, N-Ethyl-N-propyl- und N,N-Dibutylcarbamoyl, ferner zusätzlich Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, OH, F, Cl und/oder Br. Einige bevorzugte Bedeutungen des Restes Ind sind dementsprechend 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Formyl-indol-3-yl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Carboxy-indol-3-yl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methoxycarbonyl-indol-3-yl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Ethoxycarbonyl-indol-3-yl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Carbamoylindol-3-yl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-N-Methylcarbamoylindol-3-yl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-N-Ethylcarbamoylindol-3-yl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-N,N-Dimethylcarbamoylindol-3-yl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-N,N-Diethylcarbamoylindol-3-yl,

- 1-Methyl-4-, -5-, -6- oder -7-hydroxymethylindol-3-yl,
1-Methyl-4-, -5-, -6- oder -7-formylindol-3-yl,
1-Methyl-4-, -5-, -6- oder -7-carboxyindol-3-yl,
1-Methyl-4-, -5-, -6- oder -7-carbamoylindol-3-yl,
5 2-Methyl-4-, -5-, -6- oder -7-hydroxymethylindol-3-yl,
2-Methyl-4-, -5-, -6- oder -7-formylindol-3-yl,
2-Methyl-4-, -5-, -6- oder -7-carboxyindol-3-yl,
2-Methyl-4-, -5-, -6- oder -7-carbamoylindol-3-yl,
5-Methoxy-4-, -6- oder -7-methoxycarbonylindol-3-yl,
10 5-Methoxy-4-, -6- oder -7-ethoxycarbonylindol-3-yl,
5-Methoxy-4-, -6- oder -7-carboxyindol-3-yl,
5-Methoxy-4-, -6- oder -7-carbamoylindol-3-yl,
5-Fluor-4-, -6- oder -7-carboxyindol-3-yl,
5-Chlor-4-, -6- oder -7-carboxyindol-3-yl,
15 7-Chlor-4-, -5- oder -6-carboxyindol-3-yl,
5-Brom-4-, -6- oder -7-carboxyindol-3-yl,
5-Hydroxy-4-, -6- oder -7-methoxycarbonylindol-3-yl,
5-Hydroxy-4-, -6- oder -7-ethoxycarbonylindol-3-yl,
5-Hydroxy-4-, -6- oder -7-carboxyindol-3-yl,
20 5-Hydroxy-4-, -6- oder -7-carbamoylindol-3-yl.

Der Parameter n ist vorzugsweise 4, der Rest A ist vorzugsweise $-(CH_2)_4-$ oder $-CH_2-S-CH_2CH_2-$, weiterhin vorzugsweise $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ oder $-(CH_2)_5-$.

Der Rest Ar ist bevorzugt unsubstituiertes Phenyl.

- 25 Falls Ar eine substituierte Phenylgruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise einfach substituiert. Sie kann jedoch auch zweifach substituiert sein, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können. Bevorzugte Substituenten an der Phenylgruppe sind
30 Methoxy und OH. Im einzelnen ist Ar bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, ferner o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxyphenyl, 3-Hydroxy-4-

methoxyphenyl, 3-Methoxy-4-hydroxyphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dihydroxyphenyl, 2,3- oder 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2- oder 3-Thienyl.

5 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen, insbesondere der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ik ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste und Parameter die bei Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

15 in Ia Ind Hydroxymethyl-indol-3-yl, Formyl-indol-3-yl, Carboxy-indol-3-yl, Methoxycarbonyl-indol-3-yl, Ethoxycarbonyl-indol-3-yl, Carbamoyl-indol-3-yl, Ethoxycarbonyl-methoxy-indol-3-yl oder Carboxymethoxy-indol-3-yl bedeutet, wobei die Substituenten vorzugsweise in 5- und/oder 6-Stellung stehen;

25 in Ib Ind 4-, 5-, 6- oder 7-Hydroxymethyl-indol-3-yl, 5-, 6- oder 7-Formyl-indol-3-yl, 5-, 6- oder 7-Carboxyindol-3-yl, 5-, 6- oder 7-Methoxycarbonyl-indol-3-yl, 5-, 6- oder 7-Ethoxycarbonyl-indol-3-yl, 5-, 6- oder 7-Carbamoyl-indol-3-yl, 5-Methoxy-6-ethoxycarbonyl-indol-3-yl oder 5-Methoxy-6-carboxy-indol-3-yl bedeuten;

30 in Ic A $-(CH_2)_n-$ oder $-CH_2-S-CH_2CH_2-$ bedeuten;

- in Id A $-(CH_2)_4-$ bedeutet;
- in Ie die beiden Reste Y zusammen eine C-C-Bindung
bedeuten;
- 5 in If Ar Phenyl, Hydroxyphenyl oder Methoxyphenyl
bedeutet;
- in Ig Ar in 4-Stellung steht und Phenyl bedeutet;
- 10 in Ih Ind 4-, 5-, 6- oder 7-Hydroxymethyl-indol-3-
yl, 5-, 6- oder 7-Formyl-indol-3-yl,
5-, 6- oder 7-Carboxy-indol-3-yl, 5-, 6-
oder 7-Methoxycarbonyl-indol-3-yl, 5-, 6-
oder 7-Ethoxycarbonyl-indol-3-yl, 5-, 6-
oder 7-Carbamoyl-indol-3-yl, 5-Methoxy-6-
ethoxycarbonyl-indol-3-yl oder 5-Methoxy-
6-carboxy-indol-3-yl,
- 15 A $-(CH_2)_n-$ oder $-CH_2-S-CH_2CH_2-$ und
- Ar Phenyl, Hydroxyphenyl oder Methoxyphenyl
bedeuten;
- 20 in Ii Ind 4-, 5-, 6- oder 7-Hydroxymethyl-indol-3-
yl, 5-, 6- oder 7-Formyl-indol-3-yl,
5-, 6- oder 7-Carboxy-indol-3-yl, 5-, 6-
oder 7-Methoxycarbonyl-indol-3-yl, 5-, 6-
oder 7-Ethoxycarbonyl-indol-3-yl, 5-, 6-
oder 7-Carbamoyl-indol-3-yl, 5-Methoxy-6-
ethoxycarbonyl-indol-3-yl oder 5-Methoxy-
25 6-carboxy-indol-3-yl,

A $-(CH_2)_4-$ oder $-CH_2-S-CH_2CH_2-$ und

Ar Phenyl, m-Hydroxyphenyl oder p-Hydroxyphenyl
bedeuten;

5 in Ij Ind Carboxy-indol-3-yl oder Carbamoyl-indol-3-yl

A $-(CH_2)_4-$ oder $-CH_2-S-CH_2CH_2-$ und

10 Ar Phenyl, m-Hydroxyphenyl oder p-Hydroxyphenyl
bedeuten;

in Ik Ind 5-Carboxyindol-3-yl oder 5-Carbamoylindol-3-yl,

A $-(CH_2)_4-$ oder $-CH_2-S-CH_2CH_2-$ und

15 die beiden Reste Y zusammen eine C-C-Bindung
bedeuten und

Ar in 4-Stellung steht und Phenyl
bedeutet.

20 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere
asymmetrische Kohlenstoffatome besitzen. Sie können daher
als Racemate, falls mehrere asymmetrische Kohlenstoff-
atome vorhanden sind, auch als Gemische mehrerer Race-
mate sowie in verschiedenen optisch-aktiven Formen vor-
liegen.

25 Gegenstand der Erfindung ist ferner das in Patentan-
spruch 3 beschriebene Verfahren zur Herstellung der

Verbindungen der Formel I sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I erfolgt im übrigen nach an sich bekannten Methoden, wie sie in
5 der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umsetzungen
10 bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren können gewünschtenfalls auch in situ gebildet werden, derart,
15 daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

In den Indolderivaten der Formel II ist X^1 vorzugsweise X; dementsprechend sind in den Verbindungen der Formel
20 III X^2 und X^3 vorzugsweise zusammen NH. Der Rest X ist vorzugsweise Cl oder Br; er kann jedoch auch J, OH oder eine reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeuten, insbesondere Alkylsulfonyloxy mit
25 1-6 (z. B. Methansulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (z. B. Benzolsulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, 1- oder 2-Naphthalin-sulfonyloxy).

Dementsprechend sind die Indolderivate der Formel I insbesondere durch Umsetzung von Verbindungen der Formel Ind-A-Cl oder Ind-A-Br mit Piperidin- bzw.

Tetrahydropyridinderivaten der Formel III, worin X^2 und X^3 zusammen eine NH-Gruppe bedeuten (nachstehend als IIIa bezeichnet) erhältlich.

Die Verbindungen der Formeln II und insbesondere III
5 sind zum Teil bekannt; die nicht bekannten Verbindungen der Formeln II und III können leicht analog zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden. Verbindungen der Formel II ($A = -CH_2-S-CH_2CH_2-$) können z. B. hergestellt werden aus Mannich-Basen der Formel IV und Thio-
10 len der Formel $HS-CH_2CH_2-X^1$, z. B. $HS-CH_2CH_2OH$. Die Sulf-oxide und Sulfone der Formel II ($A = -CH_2-SO-CH_2CH_2-$ oder $-CH_2-SO_2-CH_2CH_2-$) sind durch Oxydation der Thioether (II, $A = -CH_2-S-CH_2CH_2-$) zugänglich. Primäre Alkohole der Formel $Ind-A-OH$ sind z. B. durch Reduktion der ent-
15 sprechenden Carbonsäuren oder ihrer Ester erhältlich. Behandeln mit Thionylchlorid, Bromwasserstoff, Phosphor-tribromid oder ähnlichen Halogenverbindungen liefert die entsprechenden Halogenide der Formel $Ind-A-Hal$. Die entsprechenden Sulfonyloxyverbindungen sind erhält-
20 lich aus den Alkoholen $Ind-A-OH$ durch Umsetzung mit den entsprechenden Sulfonsäurechloriden.

Die Jodverbindungen der Formel $Ind-A-J$ sind z. B. durch
Einwirkung von Kaliumjodid auf die zugehörigen p-Toluol-
sulfonsäureester erhältlich. Die Amine der Formel $Ind-$
25 $A-NH_2$ sind z. B. aus den Halogeniden mit Phthalimidkalium oder durch Reduktion der entsprechenden Nitrile herstell-
bar.

Die Piperidinderivate IIIa sind größtenteils bekannt
(vgl. DE-OS 20 60 816) und z. B. erhältlich durch Um-
30 setzung von 3- oder 4-Piperidon mit metallorganischen Verbindungen der Formel $M-Ar$ (worin M ein Li-Atom oder $MgHal$ bedeutet), anschließende Hydrolyse zu den

- entsprechenden 3-Ar-3-hydroxy- oder 4-Ar-4-hydroxy-piperidinen sowie gewünschtenfalls nachfolgende Dehydratisierung zu 3- oder 4-Ar-3,4-dehydro-piperidinen. Verbindungen der Formel III (X^2 und X^3 = jeweils X) sind z. B. herstellbar durch Reduktion von Diestern der Formel $\text{AlkylOOC-CH}_2\text{-CYZ-CYZ-COOAlkyl}$ zu Diolen der Formel $\text{HO-CH}_2\text{CH}_2\text{-CYZ-CYZ-CH}_2\text{OH}$ (III, $X = Y = \text{OH}$) und gegebenenfalls anschließende Umsetzung mit SOCl_2 bzw. PBr_3 .
- 10 Die Umsetzung der Verbindungen II und III verläuft nach Methoden, wie sie für die Alkylierung von Aminen aus der Literatur bekannt sind. Man kann ohne Gegenwart eines Lösungsmittels die Komponenten miteinander verschmelzen, gegebenenfalls im geschlossenen
- 15 Rohr oder im Autoklaven. Es ist aber auch möglich, die Verbindungen in Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels umzusetzen. Als Lösungsmittel eignen sich z. B. Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol; Ketone wie Aceton, Butanon; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Butanol; Ether wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Amide wie Dimethylformamid (DMF) oder N-Methyl-pyrrolidon; Nitrile wie Acetonitril, gegebenenfalls auch Gemische dieser Lösungsmittel untereinander oder Gemische mit Wasser. Der
- 20 Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder
- 25 der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente Ind-A-NH_2 bzw. des Piperinderivates der Formel IIIa kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen
- 30

zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktions-
temperatur zwischen etwa 0 und 150°, normalerweise
zwischen 20 und 130°.

Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I
5 zu erhalten, indem man ein Vorprodukt, das an Stelle
von Wasserstoffatomen eine oder mehrere reduzierbare
Gruppe(n) und/oder eine oder mehrere zusätzliche C-C-
und/oder C-N-Bindung(en) enthält, mit einem reduzierenden
Mittel behandelt, vorzugsweise bei Temperaturen
10 zwischen -80 und +250° in Gegenwart mindestens eines
inerten Lösungsmittels.

Reduzierbare (durch Wasserstoff ersetzbare) Gruppen sind
insbesondere Sauerstoff in einer Carbonylgruppe, Hydrox-
yl, Arylsulfonyloxy (z. B. p-Toluolsulfonyloxy), N-Ben-
15 zolsulfonyl, N-Benzyl oder O-Benzyl.

Es ist grundsätzlich möglich, Verbindungen, die nur eine,
oder solche, die nebeneinander zwei oder mehr der oben
angeführten Gruppen bzw. zusätzlichen Bindungen enthal-
ten, reduktiv in eine Verbindung der Formel I überzufüh-
20 ren; dabei können gleichzeitig COW-Gruppen, die in der
Ausgangsverbindung enthalten sind, reduziert werden.
Vorzugsweise bedient man sich hierzu des nascierenden
Wasserstoffs oder komplexer Metallhydride, ferner der
Reduktion nach Wolff-Kishner.

25 Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Reduktion entspre-
chen der Formel VII

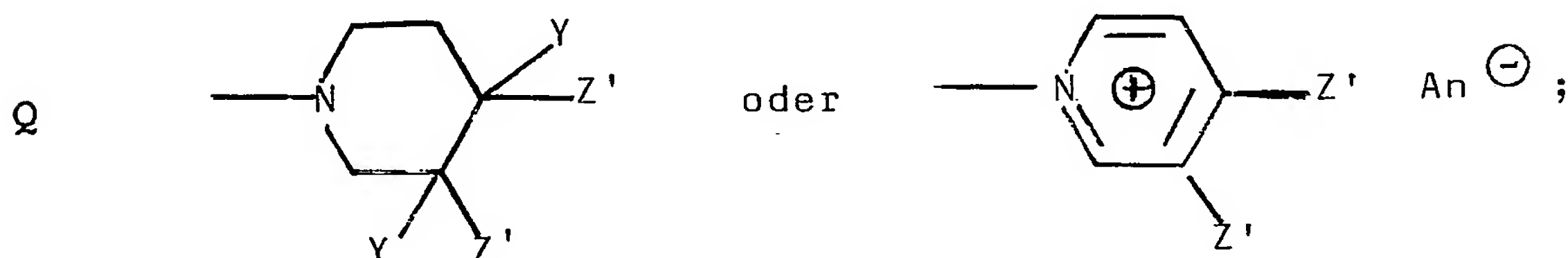
Ind'-L-Q

VII

worin

Ind' einen durch eine Hydroxymethyl- oder COW-Gruppe substituierten Indol-3-ylrest, der zusätzlich ein- oder zweifach durch Alkyl, O-Alkyl, OH, F, Cl, Br und/oder O-Benzyl und/oder durch eine Arylsulfonylgruppe oder eine Benzylgruppe in 1-Stellung substituiert sein kann,

L A oder eine dem Rest A entsprechende Kette, worin jedoch eine oder mehrere $-CH_2-$ -Gruppe(n) durch $-CO-$ und/oder ein oder mehrere Wasserstoffatome durch OH-Gruppen ersetzt sind,



der eine Rest Z' Ar',
der andere Rest Z' H,

An⁻ ein Anion einer starken Säure und

15 Ar' eine unsubstituierte oder ein- oder zweifach durch O-Alkyl, OH und/oder O-Benzyl oder durch eine Methylendioxygruppe substituierte Phenylgruppe bedeuten,

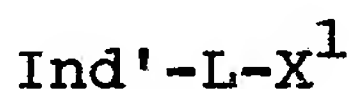
worin jedoch nicht gleichzeitig Ind' = Ind, L = A,



In den Verbindungen der Formel VII ist L bevorzugt

-CO-(CH₂)_{n-2}-CO- [im einzelnen -COCO-, -COCH₂CO-,
 -CO-(CH₂)₂-CO-, -CO-(CH₂)₃-CO-], -(CH₂)_{n-1}-CO-
 [im einzelnen -CH₂CO-, -CH₂CH₂-CO-, -(CH₂)₃-CO- oder
 -(CH₂)₄-CO-], -CH₂-S-CH₂-CO-, -CH₂-SO-CH₂-CO- oder
 5 -CH₂-SO₂-CH₂-CO-, ferner z. B. -CO-CH₂CH₂-, -CH₂-CO-CH₂-,
 -CO-(CH₂)₃-, -CH₂-CO-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-CO-CH₂-,
 -CO-(CH₂)₄-, -CH₂-CO-(CH₂)₃-, -CH₂CH₂-CO-CH₂CH₂- oder
 -(CH₂)₃-CO-CH₂-.

Verbindungen der Formel VII sind z. B. herstellbar durch
 10 Umsetzung von 4-Ar'-1,2,3,6-tetrahydropyridin oder
 4-Ar'-pyridin mit einer Verbindung der Formel VIII



VIII

worin

Ar', Ind', L und X¹ die oben angegebenen Bedeu-
 15 tungen haben,

unter den Bedingungen, die oben für die Umsetzung von
 II mit III angegeben sind.

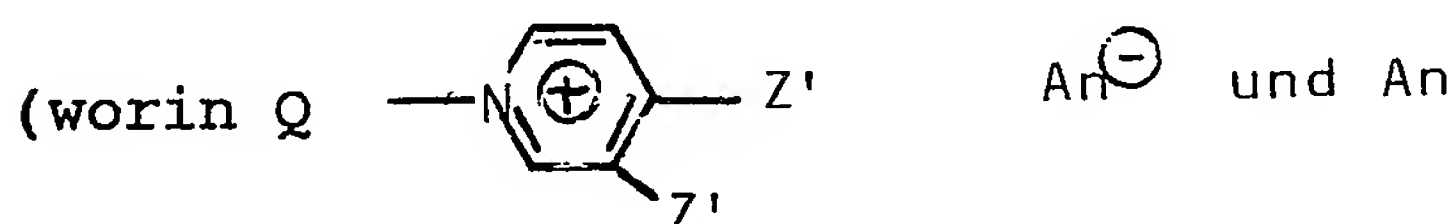
Wird als Reduktionsmittel nascierender Wasserstoff ver-
 wendet, so kann man diesen z. B. durch Behandlung von
 20 Metallen mit schwachen Säuren oder mit Basen erzeugen.
 So kann man z. B. ein Gemisch von Zink mit Alkalilauge
 oder von Eisen mit Essigsäure verwenden. Geeignet ist
 auch die Verwendung von Natrium oder einem anderen Alka-
 limetall in einem Alkohol wie Ethanol, Isopropanol,
 25 Butanol, Amyl- oder Isoamylalkohol oder Phenol. Man
 kann ferner eine Aluminium-Nickel-Legierung in alka-
 lisch-wässriger Lösung, gegebenenfalls unter Zusatz
 von Ethanol, verwenden. Auch Natrium- oder Aluminium-
 amalgam in wässrig-alkoholischer oder wässriger Lö-
 30 sung sind zur Erzeugung des nascierenden Wasserstoffs

geeignet. Die Umsetzung kann auch in heterogener Phase durchgeführt werden, wobei man zweckmäßig eine wässrige und eine Benzol- oder Toluol-Phase verwendet.

Als Reduktionsmittel können ferner besonders vorteilhaft
 5 komplexe Metallhydride, wie LiAlH_4 , NaBH_4 , Diisobutylaluminiumhydrid oder $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{H}_2$ sowie Diboran eingesetzt werden, falls erwünscht unter Zusatz von Katalysatoren wie BF_3 , AlCl_3 oder LiBr . Als Lösungsmittel eignen sich hierfür insbesondere Ether wie Diethylether,
 10 Di-n-butylether, THF, Dioxan, Diglyme oder 1,2-Dimethoxyethan sowie Kohlenwasserstoffe wie Benzol. Für eine Reduktion mit NaBH_4 sind in erster Linie Alkohole wie Methanol oder Ethanol, ferner Wasser sowie wässrige Alkohole als Lösungsmittel geeignet. Nach diesen Methoden reduziert man vorzugsweise bei Temperaturen zwischen
 15 -80 und $+150^\circ$, insbesondere zwischen etwa 0 und etwa 100° .

Besonders vorteilhaft lassen sich $-\text{CO}-$ Gruppen in Säureamiden (z. B. solchen der Formel VII, worin L eine
 20 $-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{CO}-$ oder $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ Gruppe bedeutet) mit LiAlH_4 in THF bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 66° zu CH_2 -Gruppen reduzieren. Dabei können in 1-Stellung des Indolring befindliche Arylsulfonyl-Schutzgruppen gleichzeitig reduktiv abgespalten und/oder am Indolring befindliche COW-Gruppen reduziert werden, z. B.
 25 COOalkyl-, COOH- oder CHO-Gruppen zu CH_2OH -Gruppen.

Eine Reduktion der Pyridiniumsalze der Formel VII



vorzugsweise Cl, Br oder CH_3SO_3 bedeutet) zu Verbindungen der Formel I gelingt z. B. mit NaBH_4 in Wasser, Methanol
 30 oder Ethanol oder in Gemischen dieser Lösungsmittel,

falls erwünscht unter Zusatz einer Base wie NaOH, bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 80°.

N-Benzylgruppen können reduktiv mit Natrium in flüssigem Ammoniak abgespalten werden.

- 5 Es ist ferner möglich, eine oder mehrere Carbonylgruppen nach der Methode von Wolff-Kishner zu CH_2 -Gruppen zu reduzieren, z. B. durch Behandlung mit wasserfreiem Hydrazin in absolutem Ethanol unter Druck bei Temperaturen zwischen etwa 150 und 250°. Als Katalysator wird vor-
- 10 teilhaft Natriumalkoholat verwendet. Die Reduktion kann auch nach der Methode von Huang-Minlon variiert werden, indem man mit Hydrazinhydrat in einem hochsiedenden, mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie Diethylenglykol oder Triethylenglykol, in Gegenwart von Alkali,
- 15 wie Natriumhydroxid, umsetzt. Das Reaktionsgemisch wird in der Regel etwa 3-4 Stunden gekocht. Anschließend wird das Wasser abdestilliert und das gebildete Hydrazon bei Temperaturen bis zu etwa 200° zersetzt. Die Wolff-Kishner-Reduktion kann auch bei Raumtemperaturen in
- 20 Dimethylsulfoxid mit Hydrazin ausgeführt werden.

Verbindungen, die sonst der Formel I entsprechen, aber an Stelle eines oder mehrerer H-Atome eine oder mehrere solvolysierbare Gruppe(n) enthalten, können zu den Verbindungen der Formel I solvolysiert, insbesondere

25 hydrolysiert werden.

Die Ausgangsstoffe für die Solvolyse sind beispielsweise erhältlich durch Reaktion von IIIa mit Verbindungen, die der Formel II ($\text{X}^1 = \text{X}$) entsprechen, aber an Stelle eines oder mehrerer H-Atome eine oder mehrere

30 solvolysierbare Gruppe(n) enthalten. So können insbesondere 4-, 5-, 6- oder 7-Cyanindolderivate zu den

entsprechenden 4-, 5-, 6- oder 7-Carbamoylindolderiva-
ten oder 4-, 5-, 6- oder 7-Carboxyindolderivaten der
Formel I oder 1-Acylindolderivate (entsprechend der
Formel I, aber in 1-Stellung des Ind-Rests eine Acyl-
5 gruppe enthaltend, vorzugsweise eine Alkanoyl-,
Alkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe mit jeweils
bis zu 10 C-Atomen, wie Methan-, Benzol- oder p-Toluol-
sulfonyl) zu den entsprechenden in der 1-Stellung des
Indolringes unsubstituierten Indolderivaten hydroly-
10 siert werden, z. B. in saurem, besser in neutralem
oder alkalischem Medium bei Temperaturen zwischen 0
und 200°.

Als basische Katalysatoren verwendet man zweckmäßig
Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, Natrium- oder
15 Kaliumcarbonat, oder Ammoniak. Als Lösungsmittel wählt
man vorzugsweise Wasser; niedrigere Alkohole wie Methanol,
Ethanol; Ether wie THF, Dioxan; Sulfone wie Tetrame-
thylensulfon; oder deren Gemische, besonders die Wasser
enthaltenden Gemische. Eine Hydrolyse kann auch bereits
20 beim Behandeln mit Wasser allein erfolgen, insbesondere
in der Siedehitze.

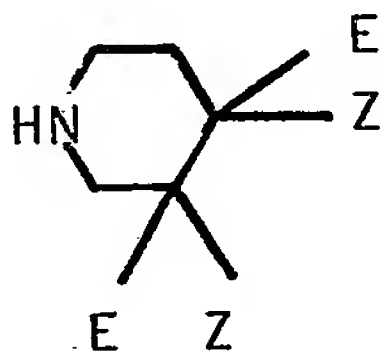
Indolderivate der Formel I ($A = -CH_2-S-CH_2CH_2-$) sind fer-
ner durch Umsetzung von Mannich-Basen der Formel IV mit
Thiolen der Formel V (oder ihren Salzen) erhältlich.

25 Die Ausgangsstoffe der Formeln IV und V sind teilweise
bekannt; die nicht bekannten unter diesen Ausgangsstof-
fen können leicht analog zu den bekannten Verbindungen
hergestellt werden. So sind die Mannich-Basen der For-
mel IV z. B. aus Indolen der Formel Ind-H, Formaldehyd
30 und Aminen der Formel $HN(R)_2$ erhältlich, die Thiole

der Formel V aus den Basen der Formel IIIa und Thiol-derivaten der Formel $\text{HS-CH}_2\text{CH}_2\text{-X}^1$ (wobei die HS-Gruppe auch intermediär geschützt werden kann).

Im einzelnen erfolgt die Umsetzung IV mit V in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und 250° , vorzugsweise zwischen 60 und 150° . Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylole oder Mesitylen; tertiäre Basen wie Triethylamin; Pyridin oder Picoline; Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Butanol; Glykole und Glykoether wie Ethylenglykol, Diethylenglykol, 2-Methoxy-ethanol; Ketone wie Aceton; Ether wie THF oder Dioxan; Amide wie DMF; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid. Auch Gemische dieser Lösungsmittel sind geeignet. Die Thiole der Formel V werden zweckmäßig zunächst in die entsprechenden Mercaptide umgewandelt, vorzugsweise durch Reaktion mit Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumethylat in die entsprechenden Natrium- oder Kaliummercaptide.

Man gelangt ferner zu Verbindungen der Formel I, indem man aus Verbindungen der Formel VI unter Ausbildung einer Doppelbindung HE abspaltet. Entsprechend der Definition von E kann es sich z. B. handeln um eine Abspaltung von Halogenwasserstoff, Wasser (Dehydratisierung), einer Carbonsäure oder einer anderen Säure, von Ammoniak oder von HCN. Die Ausgangsstoffe der Formel VI sind z. B. erhältlich durch Umsetzung von II ($\text{X}^1 = \text{X}$) mit einer Verbindung der Formel IX



IX

worin E und Z die angegebenen Bedeutungen haben.

Falls einer der Reste E = Hal ist, kann dieser Substituent unter basischen Reaktionsbedingungen leicht eliminiert werden. Als Basen können verwendet werden: Alkalimetall-
5 hydroxide, Alkalimetallcarbonate, Alkoholate, wie z. B. Kalium-tert.-butylat, Amine, wie z. B. Dimethylanilin, Pyridin, Collidin oder Chinolin; als Lösungsmittel benutzt man z. B. Benzol, Toluol, Cyclohexan, THF oder tert.-Butanol. Die als Basen verwendeten Amine können
10 auch im Überschuß als Lösungsmittel eingesetzt werden. Bedeutet der eine der Reste E eine OH-Gruppe, so benutzt man als wasserabspaltende Mittel vorzugsweise Säuren wie Essigsäure, Salzsäure oder Gemische beider. Der Zusatz eines Lösungsmittels (z. B. Wasser oder
15 Ethanol) kann von Vorteil sein. Die Eliminierung von Acyl-, Alkylsulfonyl- sowie Alkoxysulfonyl-oxy- oder Amino-Resten kann unter ähnlichen Bedingungen durchgeführt werden. Eine Eliminierung von Sulfonsäure-Resten, z. B. die der Mesylate oder Tosylate, erfolgt schonend
20 durch Kochen in DMF oder Dimethylsulfoxid mit Alkalimetallcarbonaten, z. B. Li_2CO_3 , oder mit Kaliumacetat. Ammoniak kann bereits durch Erhitzen der Salze der entsprechenden Aminoverbindungen (insbesondere der 4-Aminoderivate) abgespalten werden. In ähnlicher Weise
25 kann HCN aus Verbindungen der Formel VI (eine Gruppe E = CN) durch Erhitzen abgespalten werden. Die Eliminierung von HE aus VI erfolgt allgemein bei Temperaturen zwischen 0 und etwa 250°, vorzugsweise zwischen 50 und 200°.

Weiterhin kann man gegebenenfalls eine Verbindung der
30 Formel I nach an sich bekannten Methoden in eine andere Verbindung der Formel I umwandeln.

So kann man in einem Thioether der Formel I ($A = -CH_2-S-CH_2CH_2-$) die Thioethergruppe zu einer SO-Gruppe oder zu einer SO_2 -Gruppe oder in einem Sulfoxid der Formel I ($A = -CH_2-SO-CH_2CH_2-$) die SO-Gruppe zu einer SO_2 -Gruppe oxydieren. Will man die Sulfoxide erhalten, so oxydiert man beispielsweise mit Wasserstoffperoxid, Persäuren wie m-Chlorperbenzoesäure, Cr(VI)-Verbindungen wie Chromsäure, $KMnO_4$, 1-Chlorbenztriazol, Ce(IV)-Verbindungen wie $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$, negativ substituierten aromatischen Diazoniumsalzen wie o- oder p-Nitrophenyldiazoniumchlorid oder elektrolytisch unter verhältnismäßig milden Bedingungen und bei relativ niedrigen Temperaturen (etwa -80 bis $+100^\circ$). Will man dagegen die Sulfone (aus den Thioethern oder den Sulfoxiden) erhalten, so verwendet man die gleichen Oxydationsmittel unter kräftigeren Bedingungen und/oder im Überschuß sowie in der Regel bei höheren Temperaturen. Bei diesen Umsetzungen können die üblichen inerten Lösungsmittel zugegen oder abwesend sein. Als inerte Lösungsmittel eignen sich beispielsweise Wasser, wässrige Mineralsäuren, wässrige Alkalilaugen, niedere Alkohole wie Methanol oder Ethanol, Ester wie Ethylacetat, Ketone wie Aceton, niedere Carbonsäuren wie Essigsäure, Nitrile wie Acetonitril, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Chloroform oder CCl_4 . Ein bevorzugtes Oxydationsmittel ist 30 %iges wässriges Wasserstoffperoxid. Dieses führt bei Anwendung der berechneten Menge in Lösungsmitteln wie Essigsäure, Aceton, Methanol, Ethanol oder wässriger Natronlauge bei Temperaturen zwischen -20 und 100° zu den Sulfoxiden, im Überschuß bei höheren Temperaturen, vorzugsweise in Essigsäure oder in einem Gemisch aus Essigsäure und Acetanhydrid, zu den Sulfonen.

Ether der Formel I, in denen die Reste Ind und/oder Ar ein- oder zweifach durch O-Alkyl substituiert sind,

können gespalten werden, wobei die entsprechenden Hydroxyderivate entstehen. Z. B. kann man die Ether spalten durch Behandeln mit Dimethylsulfid-Bortribromid-Komplex, z. B. in Toluol, Ethern wie THF oder Dimethylsulfoxid, oder durch Verschmelzen mit Pyridin- oder Anilin-hydrohalogeniden, vorzugsweise Pyridinhydrochlorid, bei etwa 150-250°.

Weiterhin kann man nach an sich bekannten Methoden COW-Gruppen in andere COW-Gruppen umwandeln. So ist es möglich, Aldehydgruppen zu Carboxylgruppen zu oxydieren, beispielsweise mit MnO_2 in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan. Andererseits kann man Carboxylgruppen reduzieren, z. B. mit Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol. Carboxylgruppen können verestert werden, z. B. durch Behandeln mit Alkoholen in Gegenwart eines sauren Katalysators oder durch Reaktion mit Diazoalkanen. Umwandlung der Carbonsäuren in ihre Chloride, z. B. mit SOCl_2 , und nachfolgende Reaktion mit NH_3 oder Aminen führt zu den entsprechenden Carboxamiden, die auch durch Behandeln der Carbonsäureester mit Ammoniak oder Aminen erhältlich sind. Eine Solvolyse, vorzugsweise eine Hydrolyse unter den oben angegebenen Bedingungen, führt von den Estern oder Amiden zu den Carbonsäuren; insbesondere sind Carbonsäuren aus den Carbamoylverbindungen erhältlich, in dem man diese mit NaOH oder KOH in wässrigen Glykolen oder Glykolethern, z. B. Diethylenglykolmonomethyl- oder -ethylether behandelt, zweckmäßig bei Temperaturen zwischen etwa 50 und etwa 200°.

Eine Reduktion von COW-, insbesondere Formyl-, Alkoxy-carbonyl- oder Carboxylgruppen kann auch zu Hydroxymethylgruppen führen. Zweckmäßig verwendet man ein komplexes Hydrid wie LiAlH_4 ; Aldehyde und Ester können auch mit anderen der oben aufgeführten Reduktionsmit-

5 tel reduziert werden. Vorzugsweise arbeitet man unter den oben angegebenen Bedingungen. Umgekehrt kann man Hydroxymethylgruppen, z. B. mit MnO_2 oder CrO_3 oder deren Derivaten, zu Formyl- oder Carboxylgruppen oxydieren.

Eine erhaltene Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorga-
 10 nische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, im einzelnen aliphatische, alicyc-
 15 lische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure,
 20 Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluol-
 25 sulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat
 30 in Freiheit gesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und ihrer physiologisch un-

bedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit
5 einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Mittel, insbesondere pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer phy-
10 siologisch unbedenklichen Salze. Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale), parenterale oder topische
15 Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur enteralen Applikation dienen insbesondere
20 Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die
25 neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Sta-
30 bilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe ent-

halten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

- Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung
- 5 der Verbindungen der Formel I und ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers und bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von Parkinsonismus, von extrapyramidalen Störungen bei der
- 10 Neuroleptikatherapie, von Depressionen und/oder Psychosen und von Nebenwirkungen bei der Behandlung der Hypertonie (z. B. mit α -Methyldopa). Ferner können die Verbindungen in der Endokrinologie und Gynäkologie Verwendung finden, z. B. zur Therapie von Akromegalie,
- 15 Hypogonadismus, sekundärer Amenorrhoe, prämenstruellem Syndrom, unerwünschter puerperaler Laktation und generell als Prolaktin-Hemmer, weiterhin zur Therapie cerebraler Störungen (z. B. Migräne), insbesondere in der Geriatrie ähnlich wie gewisse Ergot-Alkaloide.
- 20 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten, im Handel befindlichen Präparaten (z. B. Bromocriptin, Dihydroergocornin) verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,2 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,2 und
- 25 50 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,001 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die niedrigen Dosierungen (etwa 0,2 bis 1 mg pro Dosierungseinheit; etwa 0,001 bis 0,005 mg/kg Körpergewicht) kommen dabei insbesondere für die Ver-
- 30 wendung als Migränemittel in Betracht; für die übrigen Indikationen werden Dosierungen zwischen 10 und 50 mg pro Dosierungseinheit bevorzugt. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den

verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkte und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

In den nachstehenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, extrahiert mit Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation. Temperaturen sind in °C angegeben.

Beispiel 1

Man rührt eine Lösung von 28,4 g 3-(4-Chlor-2-thiabutyl)-indol-5-carbonsäuremethylester [oder 32,8 g 3-(4-Brom-2-thiabutyl)-indol-5-carbonsäuremethylester; erhältlich durch Reaktion von Gramin-5-carbonsäuremethylester mit 2-Mercaptoethanol zu 3-(4-Hydroxy-2-thiabutyl)-indol-5-carbonsäuremethylester und nachfolgende Umsetzung mit SOCl_2 oder PBr_3] und 16 g 4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin in 100 ml Acetonitril 12 Std. bei 20°, arbeitet wie üblich auf und erhält 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-indol-5-carbonsäuremethylester ("P"); Hydrochlorid, F. 202-203°.

Analog erhält man aus den entsprechenden Ausgangsstoffen der Formeln II und III:

3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-5-hydroxymethylindol, F. 178°

- 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-
4-hydroxymethylindol
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-
5-hydroxymethylindol, F. 118-120°
5 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-
6-hydroxymethylindol, F. 142-143°
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-
7-hydroxymethylindol
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-
10 4-methoxycarbonylindol
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-
6-methoxycarbonylindol
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-
7-methoxycarbonylindol
15 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-
4-ethoxycarbonylindol
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-
5-ethoxycarbonylindol
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-
20 6-ethoxycarbonylindol, F. 127-129°
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-
7-ethoxycarbonylindol.

Beispiel 2

- Ein Gemisch von 2,64 g 3-(4-Amino-2-thiabutyl)-indol-
25 5-carbonsäuremethylester [erhältlich durch Reaktion von
3-(4-Brom-2-thiabutyl)-indol-5-carbonsäuremethylester
mit Phthalimidkalium und anschließende Hydrolyse] und
2,15 g 1,5-Dichlor-3-phenyl-2-penten (erhältlich durch
Reduktion von 3-Phenyl-2-penten-1,5-disäurediethylester
30 mit LiAlH_4 und anschließende Reaktion mit SOCl_2) in
40 ml Aceton und 40 ml Wasser wird 24 Stunden gekocht
und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält "P", Hydro-
chlorid, F. 202-203°.

Beispiel 3

Zu einer Suspension von 23,4 g LiAlH_4 in 1100 ml absolutem THF tropft man unter Rühren eine Suspension von 41,6 g 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-1,4-dioxobutyl]-indol-5-carbonsäuremethylester [F. 218°; 5 erhältlich aus 4-(5-Methoxycarbonyl-3-indol)-4-oxobuttersäure und 4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin] in 3 l heißem absolutem THF, kocht 1 Std., kühlt ab, zer- 10 setzt mit Wasser und Natronlauge und arbeitet wie üblich auf. Man erhält 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-5-hydroxymethylindol, F. 178°.

Analog sind aus den entsprechenden Dioxoestern, z. B.

3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-1,4-dioxobutyl]-indol-4-carbonsäuremethylester, F. 228°
15 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-1,4-dioxobutyl]-indol-6-carbonsäuremethylester, F. 237°
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-1,4-dioxobutyl]-indol-7-carbonsäuremethylester, F. 208°

erhältlich:

20 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-4-hydroxymethylindol, F. 183-184°
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-6-hydroxymethylindol, F. 179°
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-7- 25 hydroxymethylindol, F. 178°.

Analog erhält man aus 3-[4-Oxo-4-(4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-2-carbonsäure mit LiAlH_4 in THF:

3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-2-carbonsäure, F. 206-208°.

Beispiel 4

5 Zu einer Lösung von 4,51 g 1-[4-(5-Carboxy-3-indolyl)-butyl]-4-phenylpyridinium-bromid [erhältlich aus 3-(4-Brombutyl)-indol-5-carbonsäure und 4-Phenyl-pyridin] in 50 ml 1n NaOH gibt man unter Rühren 1 g NaBH₄ in 20 ml Wasser und rührt danach noch 3 Stunden bei 60°. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-[4-(4-10 Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure, F. 284-285°.

Beispiel 5

15 Ein Gemisch von 35,5 g 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-5-cyan-indol [F. 167°; erhältlich aus der entsprechenden 5-Formylverbindung über das Oxim], 27,1 g NaOH, 520 ml Wasser und 420 ml Diethylen-glykolmonoethylether wird 3 Std. bei 140° Badtemperatur gerührt. Man kühlt ab, arbeitet wie üblich auf und erhält 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-20 indol-5-carboxamid, F. 200-205°.

Analog erhält man durch Hydrolyse der entsprechenden Nitrile:

3-[2-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-ethyl]-indol-5-carboxamid
25 3-[3-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-propyl]-indol-5-carboxamid
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-4-carboxamid

- 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-6-carboxamid, F. 226°
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-7-carboxamid, F. 203°
5 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-5-methoxyindol-6-carboxamid
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-5-hydroxyindol-6-carboxamid
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-7-
10 chlorindol-4-carboxamid
3-[4-(4-m-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carboxamid
3-[4-(4-p-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carboxamid
15 3-[5-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-pentyl]-indol-5-carboxamid
3-[4-(3-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carboxamid
3-[4-(3-m-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-
20 indol-5-carboxamid
3-[4-(3-m-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-6-carboxamid
3-[4-(3-p-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carboxamid
25 3-[4-(3-p-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-6-carboxamid
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-indol-4-carboxamid
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-
30 indol-5-carboxamid
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-indol-6-carboxamid
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-indol-7-carboxamid

- 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-
5-methoxyindol-6-carboxamid
- 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-
5-hydroxyindol-6-carboxamid
- 5 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-
7-chlorindol-4-carboxamid
- 3-[4-(4-m-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-
thiabutyl]-indol-5-carboxamid
- 3-[4-(4-p-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-
10 thiabutyl]-indol-5-carboxamid
- 3-[4-(3-m-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-
thiabutyl]-indol-5-carboxamid
- 3-[4-(3-m-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-
thiabutyl]-indol-6-carboxamid
- 15 3-[4-(3-p-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-
thiabutyl]-indol-5-carboxamid
- 3-[4-(3-p-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-
thiabutyl]-indol-6-carboxamid
- 3-[4-(4-Phenylpiperidino)-butyl]-indol-5-carboxamid
- 20 3-[4-(4-Phenylpiperidino)-butyl]-indol-6-carboxamid
- 3-[4-(4-m-Hydroxyphenylpiperidino)-butyl]-indol-5-
carboxamid
- 3-[4-(4-m-Hydroxyphenylpiperidino)-butyl]-indol-6-
carboxamid
- 25 3-[4-(4-p-Hydroxyphenylpiperidino)-butyl]-indol-5-
carboxamid
- 3-[4-(4-p-Hydroxyphenylpiperidino)-butyl]-indol-6-
carboxamid
- 3-[4-(3-m-Hydroxyphenylpiperidino)-butyl]-indol-5-
30 carboxamid
- 3-[4-(3-m-Hydroxyphenylpiperidino)-butyl]-indol-6-
carboxamid
- 3-[4-(3-p-Hydroxyphenylpiperidino)-butyl]-indol-5-
carboxamid

- 3-[4-(3-p-Hydroxyphenylpiperidino)-butyl]-indol-6-carboxamid
3-[4-(4-Phenylpiperidino)-2-thiabutyl]-indol-5-carboxamid
3-[4-(4-Phenylpiperidino)-2-thiabutyl]-indol-6-carboxamid
5 3-[4-(4-m-Hydroxyphenylpiperidino)-2-thiabutyl]-indol-5-carboxamid
3-[4-(4-m-Hydroxyphenylpiperidino)-2-thiabutyl]-indol-6-carboxamid
3-[4-(4-p-Hydroxyphenylpiperidino)-2-thiabutyl]-indol-5-carboxamid
10 3-[4-(4-p-Hydroxyphenylpiperidino)-2-thiabutyl]-indol-6-carboxamid
3-[4-(3-m-Hydroxyphenylpiperidino)-2-thiabutyl]-indol-5-carboxamid
15 3-[4-(3-m-Hydroxyphenylpiperidino)-2-thiabutyl]-indol-6-carboxamid
3-[4-(3-p-Hydroxyphenylpiperidino)-2-thiabutyl]-indol-5-carboxamid
3-[4-(3-p-Hydroxyphenylpiperidino)-2-thiabutyl]-indol-6-carboxamid.
20

Beispiel 6

Man arbeitet wie in Beispiel 5 beschrieben, kocht aber 16 Std. und erhält nach üblicher Aufarbeitung 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure, F. 284-285°.
25

Analog erhält man durch Hydrolyse der entsprechenden Nitrile:

- 3-[2-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-ethyl]-indol-5-carbonsäure
30 3-[3-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-propyl]-indol-5-carbonsäure

- 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-4-carbonsäure
- 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-6-carbonsäure, F. 268°
- 5 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-7-carbonsäure, F. 262-265°
- 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-5-methoxyindol-6-carbonsäure
- 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-5-hydroxyindol-6-carbonsäure
- 10 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-7-chlorindol-4-carbonsäure
- 3-[4-(4-o-Methoxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure
- 15 3-[4-(4-m-Methoxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure
- 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure
- 3-[4-(4-o-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure
- 20 3-[4-(4-m-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure
- 3-[4-(4-p-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure
- 25 3-[4-(4-(3-Methoxy-4-hydroxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure
- 3-[4-(4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure
- 3-[4-(4-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure
- 30 3-[4-(4-(2-Thienyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure
- 3-[4-(4-(3-Thienyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure

- 3-[5-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-pentyl]-indol-5-carbonsäure
3-[4-(3-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure
5 3-[4-(3-p-Methoxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure
3-[4-(3-m-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure
3-[4-(3-m-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-6-carbonsäure
10 3-[4-(3-p-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure
3-[4-(3--Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-6-carbonsäure
15 3-[4-(4-Phenylpiperidino)-butyl]-indol-5-carbonsäure
3-[4-(4-Phenylpiperidino)-butyl]-indol-6-carbonsäure
3-[4-(4-m-Hydroxyphenylpiperidino)-butyl]-indol-5-carbonsäure
3-[4-(4-m-Hydroxyphenylpiperidino)-butyl]-indol-6-carbonsäure
20 3-[4-(4-p-Hydroxyphenylpiperidino)-butyl]-indol-5-carbonsäure
3-[4-(4-p-Hydroxyphenylpiperidino)-butyl]-indol-6-carbonsäure
25 3-[4-(3-m-Hydroxyphenylpiperidino)-butyl]-indol-5-carbonsäure
3-[4-(3-m-Hydroxyphenylpiperidino)-butyl]-indol-6-carbonsäure
3-[4-(3-p-Hydroxyphenylpiperidino)-butyl]-indol-5-carbonsäure
30 3-[4-(3-p-Hydroxyphenylpiperidino)-butyl]-indol-6-carbonsäure
3-[4-(4-Phenylpiperidino)-butyl]-7-chlorindol-4-carbonsäure

3-[4-(3-m-Hydroxyphenylpiperidino)-butyl]-7-chlorindol-4-carbonsäure.

Beispiel 7

Man kocht 4,68 g 1-Benzolsulfonyl-3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester
5 [erhältlich aus 1-Benzolsulfonyl-3-(4-chlorbutyl)-indol-5-carbonsäuremethylester und 4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridin] mit 1 g KOH in 7 ml Wasser und 14 ml Ethanol
16 Stunden, konzentriert das Gemisch, arbeitet wie
10 üblich auf und erhält 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure, F. 284-285°.

Beispiel 8

Man löst 2,76 g Na in 180 ml Ethanol, gibt 21,9 g
1-(2-Mercaptoethyl)-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
15 [erhältlich durch Reaktion von 4-Phenyl-1,2,3,6-tetra-
hydropyridin mit Thioglykolsäure zu 1-(2-Mercaptoacetyl)-
4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin und Reduktion mit
LiAlH₄] und 23,2 g Gramin-5-carbonsäuremethylester hinzu,
kocht 16 Stunden, dampft ein, arbeitet wie üblich auf und
20 erhält "P", Hydrochlorid, F. 202-203°.

Analog erhält man aus den entsprechenden Ausgangsstoffen
der Formeln IV und V:

3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-
5-methoxyindol-6-carbonsäuremethylester
25 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-
5-methoxyindol-6-carbonsäureethylester, Hydrochlorid,
F. 169-173°
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-
5-hydroxyindol-6-carbonsäuremethylester

3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-
5-hydroxyindol-6-carbonsäureethylester
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-
7-chlorindol-4-carbonsäuremethylester.

5 Beispiel 9

Man erhitzt 4,05 g 1-Methyl-3-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-
1-piperidyl)-butyl]-indol-5-carboxamid [erhältlich
durch Reaktion von 1-Methyl-3-(4-brombutyl)-indol-5-
carboxamid mit 4-Piperidon, anschließende Umsetzung
10 mit C_6H_5Li und Hydrolyse] mit 40 ml Salzsäure 2 Stunden
auf 50°, arbeitet wie üblich auf und erhält 1-Methyl-3-
[4-(4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-
5-carboxamid.

Beispiel 10

15 Zu einer siedenden Lösung von 4,06 g "P" in 50 ml
Ethanol gibt man 6 ml 30 %iges H_2O_2 und kocht an-
schließend 3 Stunden. Nach Zugabe weiterer 4 ml des
Oxydationsmittels kocht man noch 9 Stunden, kühlt
ab, arbeitet wie üblich auf und erhält 3-[4-(4-Phenyl-
20 1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-indol-5-carbon-
säure-methylester-S-oxid.

Beispiel 11

Zu einer Lösung von 4,06 g "P" in 20 ml Essigsäure gibt
man 9 ml 30 %iges H_2O_2 und kocht 90 Minuten. Nach der üb-
25 lichen Aufarbeitung erhält man 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-
tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-indol-5-carbonsäureme-
thylester-S,S-dioxid.

Beispiel 12

Ein Gemisch von 4,04 g 3-[4-(4-p-Methoxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure und 3,5 g Pyridinhydrochlorid wird 3 Stunden bei 160° gerührt.

- 5 Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-[4-(4-p-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure.

Beispiel 13

- Man löst 36 g 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-
10 butyl]-5-hydroxymethylindol in 1,6 l THF und gibt 300 ml Ether hinzu. Unter Rühren werden 55 g MnO₂ zugegeben. Man rührt 16 Std. bei 20°, gibt portionsweise weitere 100 g MnO₂ hinzu und rührt weitere 100 Std. bei 20°. Nach Filtration und üblichem Aufarbeiten erhält man
15 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-5-formylindol, F. 131°.

Analog erhält man durch Oxydation der entsprechenden Hydroxymethylindole:

- 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-2-
20 formylindol, F. 129-130°.
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-4-formylindol
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-6-formylindol
25 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-7-formylindol
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thia-butyl]-4-formylindol
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thia-
30 butyl]-5-formylindol

3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thia-
butyl]-5-formylindol

3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thia-
butyl]-7-formylindol.

5 Beispiel 14

Man löst 3,9 g 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-
butyl]-6-hydroxymethylindol in 50 ml Dichlormethan, ver-
setzt die Lösung mit 9 g MnO_2 , rührt 60 Std. bei 40° und
10 filtriert die unlöslichen Anteile ab. Nach üblicher Aufar-
beitung des Filtrats erhält man 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-
tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-6-carbonsäure, F. 268°.

Beispiel 15

Man löst 3,88 g 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-
butyl]-5-formylindol in 80 ml Dichlormethan, versetzt mit
15 9 g MnO_2 und rührt die Suspension 48 h bei 40°. Nach Fil-
trieren und üblicher Aufarbeitung erhält man
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-
5-carbonsäure, F. 284-285°.

Beispiel 16

20 Man suspendiert 4,04 g 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure in 25 ml Toluol und
tropft unter N_2 und Rühren die 3fach molare Menge einer
20 %igen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol
zu, kocht 2 Std., kühlt ab, zersetzt das Gemisch mit
25 Wasser, arbeitet wie üblich auf und erhält
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-5-
formylindol, F. 131°.

Beispiel 17

Zu einer Suspension von 0,76 g Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml THF wird unter Rühren und N₂ eine Lsg. von 4,04 g 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure in 40 ml THF zugetropft. Man rührt noch 2 Std. bei 20°, zersetzt mit verdünnter Natronlauge, dann mit Wasser und filtriert. Das Filtrat wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-6-hydroxymethylindol, F. 178°.

10 Beispiel 18

Zu einer Suspension von 0,57 g Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml THF wird unter Rühren und N₂ bei 20° eine Lösung von 4,18 g 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester in 40 ml THF zugetropft. Man rührt 1 Std. bei 20°, zersetzt mit verdünnter Natronlauge, dann mit Wasser, filtriert, arbeitet das Filtrat wie üblich auf und erhält 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-5-hydroxymethylindol, F. 178°.

20 Analog erhält man aus den entsprechenden Estern die in Beispiel 3 genannten Hydroxymethylverbindungen sowie 2-Hydroxymethyl-3-[4-(4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol, F. 162-163,5°.

Beispiel 19

25 Zu einer Suspension von 0,57 g Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml THF wird unter N₂ und Rühren eine Lösung von 3,88 g 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-5-formylindol in 40 ml THF zugetropft. Man rührt noch 1 Std. bei 20°, zersetzt mit verdünnter Natronlauge,

dann mit Wasser, filtriert ab, arbeitet wie üblich auf und erhält 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-5-hydroxymethylindol, F. 178°.

Beispiel 20

- 5 In eine siedende Lösung von 4,04 g 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure in 50 ml absolutem Ethanol wird 2 Std. HCl eingeleitet. Man kocht noch 1 Std., arbeitet wie üblich auf und erhält 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-
10 indol-5-carbonsäureethylester. Rf 0,65 (Kieselgel; CH₂Cl₂/CH₃OH 8:2).

Analog erhält man durch Veresterung:

- 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-2-carbonsäuremethylester, F. 114,5-115,5°.
- 15 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-4-carbonsäuremethylester
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-
20 6-carbonsäuremethylester
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-7-carbonsäuremethylester
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-2-carbonsäureethylester
25 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-4-carbonsäureethylester
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-6-carbonsäureethylester
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-
30 7-carbonsäureethylester

- 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-5-methoxyindol-6-carbonsäuremethylester
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-5-methoxyindol-6-carbonsäureethylester
5 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-5-hydroxyindol-6-carbonsäuremethylester
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-5-hydroxyindol-6-carbonsäureethylester
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-7-
10 chlorindol-4-carbonsäuremethylester
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-7-chlorindol-4-carbonsäureethylester
3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäurebutylester.

15 Beispiel 21

- Man löst 4,04 g 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure in 30 ml Chloroform, sättigt mit HCl-Gas, tropft 1,8 g Thionylchlorid hinzu und kocht 2 Std. Man dampft ein, gibt 30 ml Toluol
20 hinzu und dampft erneut ein. Man löst den Rückstand in 20 ml Chloroform, tropft diese Lösung unter Rühren zu einer gesättigten Lösung von Ammoniak in 50 ml Chloroform, rührt 2 Std. bei 20°, filtriert und konzentriert das Filtrat. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man
25 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carboxamid, F. 207-208°.

Analog erhält man aus den Säuren durch Umsetzung mit SOCl_2 , dann Ammoniak bzw. den entsprechenden Aminen:

- 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-
30 2-carboxamid

3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-
2-carbonsäure-N-methylamid

3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-
2-carbonsäure-N,N-dimethylamid. Rf 0,72 (Kieselgel,

5 CH₂Cl₂/CH₃OH 8:2).

Beispiel 22

Zu einer Lösung von 4,18 g 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetra-
hydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäuremethylester in
30 ml Dimethylformamid werden 0,02 mol konz. Ammoniak
10 (D = 0,9) bei 20° zugetropft. Man rührt 1 Std. bei 20°
nach, arbeitet wie üblich auf und erhält 3-[4-(4-Phenyl-
1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure-
amid. F. 207-208°.

Beispiel 23

15 Ein Gemisch von 37,3 g 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridyl)-butyl]-5-carbamoylindol, 27,1 g NaOH, 525 ml
Wasser und 450 ml Diethylenglykolmonoethylether wird
16 Std. unter Rühren gekocht. Man kühlt ab, arbeitet wie
üblich auf, säuert an und erhält 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-
20 tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carbonsäure,
F. 284-285°.

Beispiel 24

Man kocht 4,5 g 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-
2-thiabutyl]-5-methoxy-6-ethoxycarbonylindol 30 Min. mit
25 20 ml Wasser und 100 ml 2n ethanolischer KOH, arbeitet
wie üblich auf und erhält 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetra-
hydropyridyl)-2-thiabutyl-5-methoxyindol-6-carbonsäure,
F. 168-171°.

Analog erhält man durch Verseifung der entsprechenden Methyl- oder Ethylester:

- 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-indol-4-carbonsäure
- 5 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-indol-5-carbonsäure, F. 184-189°
- 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-indol-6-carbonsäure
- 10 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-indol-7-carbonsäure
- 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-5-hydroxyindol-6-carbonsäure
- 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-7-chlorindol-4-carbonsäure
- 15 3-[4-(4-m-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-indol-5-carbonsäure
- 3-[4-(4-p-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-indol-5-carbonsäure
- 20 3-[4-(3-m-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-indol-5-carbonsäure
- 3-[4-(3-m-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-indol-6-carbonsäure
- 25 3-[4-(3-p-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-indol-5-carbonsäure
- 3-[4-(3-p-Hydroxyphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-2-thiabutyl]-indol-6-carbonsäure
- 30 3-[4-(4-Phenylpiperidino)-2-thiabutyl]-indol-5-carbonsäure
- 3-[4-(4-Phenylpiperidino)-2-thiabutyl]-indol-6-carbonsäure
- 3-[4-(4-m-Hydroxyphenylpiperidino)-2-thiabutyl]-indol-5-carbonsäure
- 3-[4-(4-m-Hydroxyphenylpiperidino)-2-thiabutyl]-indol-6-carbonsäure

- 3-[4-(4-p-Hydroxyphenylpiperidino)-2-thiabutyl]-indol-5-carbonsäure
 3-[4-(4-p-Hydroxyphenylpiperidino)-2-thiabutyl]-indol-6-carbonsäure
 5 3-[4-(3-m-Hydroxyphenylpiperidino)-2-thiabutyl]-indol-5-carbonsäure
 3-[4-(3-m-Hydroxyphenylpiperidino)-2-thiabutyl]-indol-6-carbonsäure
 3-[4-(3-m-Hydroxyphenylpiperidino)-2-thiabutyl]-7-chlorindol-4-carbonsäure
 10 3-[4-(3-p-Hydroxyphenylpiperidino)-2-thiabutyl]-7-chlorindol-5-carbonsäure
 3-[4-(3-p-Hydroxyphenylpiperidino)-2-thiabutyl]-7-chlorindol-6-carbonsäure

- 15 Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die Amine der Formel I oder ihre Säureadditionssalze enthalten:

Beispiel A:

Tabletten

- 20 Ein Gemisch von 1 kg 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-indol-5-carboxamid, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel B:

Dragees

- 25 Analog Beispiel A werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel C:

Kapseln

2 kg 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)-butyl]-
indol-5-carbonsäure werden in üblicher Weise in Hart-
gelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des
5 Wirkstoffs enthält.

Beispiel D:

Ampullen

Eine Lösung von 1 kg 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridyl)-butyl]-5-methoxyindol-6-carbonsäure-hydrochlo-
rid in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril
10 filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedin-
gungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Am-
pulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Analog sind Tabletten, Dragees, Kapseln und Ampullen
erhältlich, die einen oder mehrere der übrigen Wirk-
15 stoffe der Formel I und/oder ihre physiologisch unbe-
denklichen Säureadditionssalze enthalten.